

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 A61K 9/16, 9/14, 9/10, 9/20, A61J 3/06	A1	(11) 国際公開番号 WO00/24379 (43) 国際公開日 2000年5月4日(04.05.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05833 (22) 国際出願日 1999年10月22日(22.10.99) (30) 優先権データ 特願平10/303784 1998年10月26日(26.10.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 田辺製薬株式会社(TANABE SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 石橋 隆(ISHIBASHI, Takashi)(JP/JP) 〒591-8025 大阪府堺市長曾根町545-33 下野池住宅12-103 Osaka, (JP) 永尾恵吾(NAGAO, Keigo)(JP/JP) 〒666-0125 兵庫県川西市新田1-2-11-907 Hyogo, (JP) 池上謙吾(KEGAMI, Kengo)(JP/JP) 〒662-0032 兵庫県西宮市桜谷町11-13 メゾン夙川405 Hyogo, (JP) 吉野廣祐(YOSHINO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒565-0824 大阪府吹田市山田西2-8-A9-101 Osaka, (JP)		溝邊雅一(MIZOBE, Masakazu)(JP/JP) 〒569-0042 大阪府高槻市南大樋町29-5 Osaka, (JP) (74) 代理人 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING SPHERICAL FINE PARTICLES CONTAINING DRUG (54)発明の名称 薬物を含む球形微粒子の製法 (57) Abstract A process for efficiently producing spherical fine particles containing a drug for use in the form of an easy-to-take, sustained-release preparation, characterized by adding a solution of a binder to a mixture comprising an excipient powder which has the property of holding a solvent (and preferably has an average major diameter of 40 μm or smaller) and a drug powder (preferably having an average major diameter of 50 μm or smaller) and granulating the resultant mixture by high-speed rolling to form the spherical fine particles (having an average particle diameter of 60 to 200 μm).		

(57)要約

溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末（好ましくは平均長径：40 μm以下）及び薬物粉末（好ましくは平均長径：50 μm以下）を含む混合物に、結合剤の溶液を添加して高速転動造粒することにより、薬物を含有する球形微粒子（平均粒子径：60～200 μm）を製造することを特徴とする易服用性放出制御型製剤用薬物を含有する球形微粒子の効率的製造法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SR スリナム
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	SZ スワジランド
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TD チャード
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TG トーゴ
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TJ タジキスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TZ タンザニア
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TM トルクメニスタン
CG コンゴ	HU ハンガリー	ML マリ	TR トルコ
CH スイス	ID インドネシア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CI コートジボアール	IE アイルランド	MR モリタニア	UA ウクライナ
CM カメルーン	IL イスラエル	MW マラウイ	UG ウガンダ
CN 中国	IN インド	MX メキシコ	US 米国
CR コスタ・リカ	IS アイスランド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CU キューバ	IT イタリア	NL オランダ	VN ヴェトナム
CY キプロス	JP 日本	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CZ チェコ	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZA 南アフリカ共和国
DE ドイツ	KG キルギスタン	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
DK デンマーク	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
	KR 韓国	RO ルーマニア	

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

1

明 細 書

薬物を含有する球形微粒子の製法

5 技術分野

易服用性放出制御型製剤の製造に有用な薬物を含有する球形微粒子の製造方法。

背景技術

10 患者に医薬品を経口投与する場合、服用回数を減少させ、副作用を軽減させるべく、各種放出制御型製剤が研究されており、そのような製剤が臨床的にも幅広く使用されている。

しかし、従来の放出制御型製剤は、主として錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の形で使用されているため、嚥下力の弱い乳児、高齢者、重症患者等にとって服用に困難を伴うという問題があり、より改良された易服用性放出制御型製剤が求めら
15 れている。

かかる問題を解決するために、放出制御型微粒子を含む口腔内速崩壊性錠、懸濁剤等が提案されている。しかし、服用時の口腔内での不快感を避けるためには粒子径を $200\mu\text{m}$ 以下にすることが望ましく [International Journal of
Pharmaceutics 109, 271-281 (1994)参照]、また服用量を減少させるためには
20 放出制御型微粒子における医薬品の含有率を向上させる必要がある。

このため、易服用性放出制御型製剤を製造する際に、粒子の核となる医薬品含有率が高く、粒子径が小さく、粒度分布の幅が狭く、真球性が高く、表面が滑らかな、コーティングを施しやすい形態の粒子を効率的に製造する方法が求められている。

25 従来の造粒技術としては、特開平6-56700号に、造粒による細粒用コーティング核の製法が記載されているが、コーティング核内の医薬品含有量が5%以下であり、平均粒子径が $270\mu\text{m}$ 以上となっている。

また、特開平5-229961号には、実施例2に乳糖及び結晶セルロースに水を加えて遠心流動造粒することにより、粒子が球形であると共に、80%の粒子が粒子径

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

2

150～250 μm の範囲内となることが記載されている。しかしながら、これは医薬品を含まない賦形剤としての粒子を製造する方法に関するものである。

一般に、転動造粒法により200 μm 以下の粒子を効率よく製造することは困難と考えられていた[第7回オイドラギットセミナー(Eudragit Seminar) '97 第39～54頁参照]。

発明の開示

本発明は易服用性放出制御型製剤を製造するために必要となる、薬物の含有率が高く、粒子径が小さく、真球性が高く、表面が滑らかな、コーティングを施しやすい形態の粒子を効率的に製造する方法を提供するものである。

本発明者らは種々検討の結果、薬物粉末及び溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末を含む混合物に結合剤の溶液を加えて高速転動造粒するという簡便な手段により、易服用性放出制御型製剤用の薬物含有球形微粒子を効率よく製造しうることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、即ち溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、結合剤の溶液を添加し、高速転動造粒することを特徴とする該薬物を含有する平均粒子径200 μm 以下の球形微粒子の製法に関する。

まず、本発明の方法に用いられる材料につき、以下に説明する。

[1] 本発明の方法に用いられる、溶媒を保持する性質を有する賦形剤（以下溶媒保持性賦形剤と略記する）は、非結合的に溶媒を吸収する性質を有し、微粒子化可能な賦形剤である。薬物、溶媒の種類等に応じて、適宜選択される。溶媒保持率が乾燥重量の2～50%のもの、特に5～30%のものが好ましい。

なお、ここにいる溶媒保持率は、賦形剤が室温、常圧下でその内部に保持する最大溶媒量の、溶媒を保持した形での賦形剤の重量（溶媒重量を含む）に対する割合を百分率で示したものであり、賦形剤に溶媒を最大限に保持させた際の重量とこれより溶媒を完全に除去した際の重量を測定することにより、算出することができる。

溶媒保持性賦形剤としては保水性賦形剤が好ましく、その具体例は微結晶セルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

3

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース類、及びコムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンなどのデンプン類である。最も好ましい溶媒保持性賦形剤は微結晶セルロース、トウモロコシデンプンである。

溶媒保持性賦形剤粉末は粉末の形で用いられ、その平均長径は $40\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\sim 30\mu\text{m}$ であり、後記薬物粒子の平均長径よりも小さいものが好ましい。

溶媒保持性賦形剤の使用量は薬物の溶媒に対する溶解度、溶媒の種類、量などにより異なるが、通常、薬物の $3\sim 50$ 重量%、好ましくは薬物の $5\sim 30$ 重量%である。

[2] 本発明の方法に使用される薬物は、溶媒に溶解し、微粒子化可能なものである。薬物の溶媒に対する 25°C における溶解度は溶媒 1L に 1g 以上、好ましくは 10g 以上の薬物が用いられる。

薬物の具体例は以下に列挙される。

(1) 解熱鎮痛消炎剤、例えばインドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなど、(2) ステロイド系抗炎症剤、例えばデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンなど、(3) 抗潰瘍剤、例えばエカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど、(4)

冠血管拡張剤、例えばニフェジピン、硝酸イソソルビド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼブ、ベラパミル、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパリミルなど、

(5) 末梢血管拡張剤、例えば酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなど、(6) 抗生物質、

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

4

- 例えばアンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトラジウム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチペナムアコキシル水和物など、(7) 合成抗菌剤、例えばナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、5 オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど、(8) 抗ウイルス剤、例えばアシクロビル、ガンシクロビルなど、(9) 鎮けい剤、例えば臭化プロバンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロ10 スピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなど、
- (10) 鎮咳剤、例えばヒベンズ酸チペピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロペリン、塩酸15 エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど、
- (11) 去たん剤、例えば塩酸ブロムヘキシリン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなど、(12) 気管支拡張剤、例えばテオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、20 塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルプレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど、
- 25 (13) 強心剤、例えば塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなど、(14) 利尿剤、例えばフロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロラクトン、トリウムテレン、フロロチアジド、ピレタニ

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

5

- ド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなど、(15) 筋弛緩剤、例えばカルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、
- 5 バクロフェン、ダントロレンナトリウムなど、(16) 脳代謝改善剤、例えばニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど、(17) マイナートランキライザー、例えばオキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼポキシドなど、
- 10 (18) メジャートランキライザー、例えばスルピリド、塩酸クロカブラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど、(19) β -ブロッカー、例えばフマル酸ビスプロロール、ピンドロール、塩酸プロブラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセプトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクス
- 15 プレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなど、(20) 抗不整脈剤、例えば塩酸プロカインアミド、リン酸ジソピラミド、コハク酸シベンゾリン、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど、(21) 痛風治療剤、例えばアロプリノール、
- 20 プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ブコロームなど、
- (22) 血液凝固阻止剤、例えば塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R) - 3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4 (5H) -オン・マレイン酸塩など、(23) 血栓溶
- 25 解剤、例えばメチル(2E, 3Z) - 3-ベンジリデン-4-(3, 5-ジメトキシ- α -メチルベンジリデン)-N-(4-メチルピペラジン-1-イル) スクシナメート・塩酸塩など、(24) 肝臓疾患用剤、例えば(±) r-5-ヒドロキシメチル-t-7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4,

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

6

5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] フラン- c- 6-カルボン酸ラクトンなど、(25) 抗てんかん剤、例えばフェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピンなど、

(26) 抗ヒスタミン剤、例えばマレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシ
5 ル酸ベポタスチンなど、(27) 鎮吐剤、例えば塩酸ジフェンドール、メトクロ
プラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど、

(28) 降圧剤、例えば塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、
メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジ
10 ン、ウラピジル、N- [6- [2- [(5-プロモ-2-ピリミジニル) オキ
シ] エトキシ] -5- (4-メチルフェニル) -4-ピリミジニル] -4- (2
-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム
塩など、(29) 高脂血症用剤、例えばプラバスタチンナトリウム、フルバスタ
チンナトリウムなど、

(30) 交感神経興奮剤、例えばメシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロ
15 テレノール、塩酸エチレフリンなど、(31) 経口糖尿病治療剤、例えばグリベ
ングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど、(32) 経口抗癌剤、
例えばマリマスタットなど、(33) アルカロイド系麻薬、例えばモルヒネ、コ
デイン、コカインなど、(34) ビタミン剤、例えばビタミンB1、ビタミンB
20 2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など、(35) 頻尿治療
剤、例えば塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど)、
そして(36) アンジオテンシン変換酵素阻害剤、例えば塩酸イミダプリル、マ
レイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなどである。

好適なものとしては、例えば塩酸ジルチアゼム、テオフィリン、アセトアミノ
25 フェン、アスピリン、イブプロフェン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、リ
ン酸ジソピラミドが挙げられる。

薬物粉末の平均長径は50 μ m以下、好ましくは20~40 μ mのものが用い
られる。薬物は、必要に応じ、造粒に先立って、所望の粒子径に粉碎される。粉
砕は微粉碎機を用いる粉碎等の慣用法で行われるが、極端に細かい粒子(平均長

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

7

径1 μm 以下)は好ましくなく、避けるべきである。

薬物の使用量は造粒物の97重量%以下、好ましくは造粒物の40～90重量%、特に好ましくは造粒物の50～70重量%の範囲である。

5 [3] 本発明の方法に用いられる結合剤とは、溶媒に溶解し、薬物粒子と溶媒保持性賦形剤粒子とを結合する性質を有するものであり、結合剤は溶媒、薬物、溶媒保持性賦形剤の種類、量などに応じて、適宜選択される。

10 結合剤は、25℃において溶媒1L当たり10g以上、とりわけ20g以上の溶解度を有するものが好ましい。また、含水溶媒の場合、25℃において溶媒中の水1L当たり10g以上、とりわけ20g以上の溶解度を有するものを好適に使用することができる。

15 具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなど)、ポリビニルアルコール、デキストリン、ポリビニルピロリ

20 ドン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アラビアゴム、ゼラチン、寒天が挙げられる。
好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、最も好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。

25 結合剤の使用量は薬物粉末及び溶媒保持性賦形剤粉末の量、粒子径、結合剤の結合力の強さ、結合剤の溶液の粘性などにより異なるが、通常、薬物の0.1～10重量%、好ましくは薬物の0.5～5重量%の範囲で用いられる。

[4] 本発明の方法に用いられる、結合剤の溶液に用いられる溶媒は、結合剤を溶解すると共に、溶媒保持性賦形剤に保持される性質を有するものであり、薬物を溶解し、薬物とは反応しない溶媒を用いるのが好ましい。

25 このような溶媒は、薬物、溶媒保持性賦形剤、結合剤の種類等に応じ、製剤分野に通常使用される溶媒のうちから適宜選択される。

具体的には、水、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、iso-プロピルアルコール、2-メトキシエタノール、2

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

8

ーエトキシエタノールなどの置換されていてもよい低級アルカノール)、ケトン系溶媒(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどの低級アルキルケトン)、エステル系溶媒(例えば、酢酸エチルエステルなどの酢酸の低級アルキルエステル)、及びこれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは水、含水溶媒、最も好ましくは水、含水アルコール系溶媒(例えば、含水エタノールなどの含水低級アルカノール)である。

溶媒の使用量は薬物並びに結合剤の溶解度、溶媒保持性賦形剤の溶媒吸収率等により異なるが、通常、薬物1g当たり、0.1~3ml、好ましくは0.3~1.5mlである。

[5] 本発明に係る球形微粒子の製造に際しては、必要に応じ他の添加剤を含有させることもできるが、薬物含量の高い造粒物を得るためには、少ない方が望ましい。その添加量は薬物、溶媒保持性賦形剤、結合剤及び溶媒の種類に応じて適宜調節することができる。

溶媒に対する溶解度の高い添加剤は、薬物の溶媒に対する溶解度が低い場合に添加すれば効果的である。溶媒として含水溶媒を用いる場合、慣用の水溶性添加剤、例えば水溶性糖類、好ましくは乳糖、白糖、マンニトール、ソルビトールが挙げられる。

造粒物の凝集防止のための添加剤は造粒物に凝集性が生じる場合に添加する。溶媒として含水溶媒を用いる場合、造粒物の凝集防止のための添加剤としては撥水性添加剤、例えばリン酸アルカリ土類金属(リン酸カルシウム)、ケイ酸アルカリ土類金属(合成ケイ酸カルシウム)、ステアリン酸アルカリ土類金属(ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム)、タルクが挙げられる。

また、造粒物の表面を、より滑らかにするために、微細粒子化したタルク、酸化チタン等の表面改質剤を使用してもよい。

本発明の方法について以下に説明する。

本発明によれば、上記の溶媒保持性賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、上記の結合剤の溶液を添加し、更に必要に応じ、上記の他の添加剤を加えて、高速転動造粒に付し、球形微粒子が製造される。

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

9

高速転動造粒に用いる造粒機としては、攪拌機（例えば、ローターディスク、アジテータ、攪拌羽根）を有する転動造粒機〔例えば、スーパーミキサー（株式会社川田製作所製）、ヘンシェルミキサー（株式会社三井三池製作所製）、GR Aレーグル（不二パウダル株式会社製）、パーティカルグラニューレーター（富士産業株式会社製）、ファーママトリックス（株式会社奈良機械製作所製）ハイ
5 スピードミキサー（深江工業株式会社製）、アグロマスタ（ホソカワミクロン株式会社製）、ニューグラマシン（株式会社セイシン企業製）〕を使用することができる。また、転動造粒機は攪拌機の回転軸と直交する回転軸を有する破砕機（例えば、チョッパー、クロススクリュウ、ランプブレイカー）を有するものであ
10 ってもよい。このうち、攪拌羽根を有する転動造粒機、例えば、アグロマスタ、ニューグラマシンをとりわけ好適に使用することができる。

転動造粒機における攪拌機の回転速度は造粒物の回転線速度が200～2000 m/分、とりわけ300～1000 m/分であるのが好ましい。

造粒温度（外温）は特に調整する必要がないが、薬物の安定性の面から必要に
15 応じて、冷却下に行ってもよい。

薬物、溶媒保持性賦形剤等の固形成分の造粒機への投入方法は、混合しないままでもよく、あるいは混合後に投入してもよい。

造粒時の結合剤の溶液の投入方法は、薬物、溶媒保持性賦形剤等の固形成分の投入後、一括投入、分割投入でもよく、あるいは定速的投入でもよい。結合剤の
20 溶液は、薬物、溶媒保持性賦形剤等の種類、溶媒、結合剤溶液の粘度などにより適宜選択される。必要に応じて、スプレーや液滴の形で投入してもよい。

造粒時間は薬物、溶媒保持性賦形剤等の種類、溶媒の種類及び量、結合剤の溶液の粘度などに応じて、適宜選択される。一般に、造粒の終点は消費電力の測定により造粒過程を把握し、決定することができる（薬学雑誌107(5), 377-383

25 (1987年) 参照)。通常、0.1～5時間以内、好ましくは0.4～3時間程度である。

造粒物の乾燥温度は、薬物の安定性、溶媒の種類により適宜、選定される。通常、70℃以下、好ましくは0～50℃である。必要に応じて減圧してもよい。温度をあげ、及び／又は減圧すれば、乾燥時間を短縮することができる。乾燥時

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

10

間は、通常、1～24時間、好ましくは3～16時間である。乾燥方法は、流動乾燥、棚乾燥等慣用の方法が採用される。

本発明の方法によれば、造粒に用いる固形成分の90重量%以上の収率で、平均粒子径200 μ m以下の球形微粒子を製造することができる。また、条件次第では固形成分の95重量%以上の収率で平均粒子径200 μ m以下の球形微粒子を製造することができる。一般に、製造スケールが大きくなり、造粒機が大きくなるに従い、造粒過程で造粒機外へ散逸する原材料が減少するため、収率が向上する。

生成する球形微粒子の平均粒子径は200 μ m以下、通常、60～200 μ mである。好ましい球形微粒子の平均粒子径は60～150 μ mである。

該粒子の粒度分布は40 μ m以下の粒子が10重量%以下で、200 μ m以上の粒子が10重量%以下である。好ましい粒度分布は、60 μ m以下の粒子が20重量%以下で、150 μ m以上の粒子が20重量%以下のものである。また、該粒子は真球性が高く、平均アスペクト比（長径/短径）は1～1.5である。好ましくは1～1.2のものである。

生成する球形粒子の表面は概ね平滑であるが、一般に、薬物の溶媒への溶解性が高い場合、より平滑になり易い。

このように、本発明の方法で製造される、薬物を含有する平均粒子径200 μ m以下の球形微粒子は、平均粒子径が小さいだけでなく、粒度分布の幅が狭く（粒子径のバラツキが少なく）、粒子の平均アスペクト比が小さく（真球性が高く）、粒子の表面も平滑であるため、球形微粒子の表面にコーティングを施すことが容易である。

上記のようにして製造された薬物含有球形微粒子は、従来既知の微粒子コーティング法で、コーティングを施すことによりコーティングされた球形微粒子を製造することができる。

コーティング法としては、プロテクティングコーティング、胃溶性コーティング、腸溶性コーティング、徐放性コーティングが挙げられる。

これらのコーティング方法及びコーティングに用いられる原料については、造粒ハンドブック（日本粉体工業技術協会編、オーム社発行）第515～527頁に記載

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

11

された方法又は物を、目的に合わせて適宜選択して使用することができる。また、Chem. Pharm. Bull. 35, 2949 (1987年)、同36, 1491 (1988年)、同36, 3070-2957 (1988年)、同36, 4927 (1988年)、Pharm Tech Japan vol. 9, No. 7, 55 (811) (1993年)等の記載に基づき、薬物含有球形微粒子に含まれる薬物等の性質を考慮して、適宜、変更を加えて、コーティングされた球形微粒子を製造することができる。

コーティング方法の具体的な技術は、以下に列挙され、本発明に係る薬物含有球形粒子はこれらの方法に準じてコーティングされる。

特開平4-235123号（ステアリン酸アルカリ土類金属―トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの皮膜で被覆）、特開平2-1405号（疎水性高分子物質又は疎水性高分子物質と親水性高分子物質からなり、多孔度約0.4～0.9の多孔性膜で被覆）、特願平10-211677号（隣接する層が互いに異なる疎水性有機化合物―水溶性高分子混合物を含有する多層膜で被覆）、特開平2-121918（pH変化に非感受性の薬物の放出を調節するコーティング並びに親水性及び親油性の交互層を構成するコーティングで被覆）、特開平8-26977号（腸溶性皮膜剤と水不溶性皮膜剤との混合物で被覆）、特願平10-211678号（疎水性有機化合物と腸溶性高分子との混合物で被覆）、本件と同日付の特許出願（ステアリン酸及びエチルセルロースのエタノール溶液で噴霧コーティング）

コーティングされた薬物含有球形微粒子は、更にこれを用いて易服用性放出制御型製剤に製剤される。

易服用性放出制御型製剤としては、例えば口腔内速崩壊性剤、懸濁剤、散剤（細粒剤）などが挙げられる。

例えば、口腔内速崩壊性剤は以下に挙げた公知の製法に準じて製造される。

特願平9-107991号（薬物、製剤添加物からなる薬物処方成分を低密度に成型後、アルコールで湿潤させた後、アルコールを除去）、特開平5-271054号（薬物、糖類、水分を含む混合物を打錠）、特開平8-291051号（薬物、水溶性結合剤、水溶性賦形剤の混合物を打錠後、水蒸気で加湿・乾燥）、WO93/15724（水溶性添加物、薬物、水のみを含む練合物を圧縮成型し、乾燥後グレージン

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

12

グ)、WO93/12769(薬物、糖類を寒天水溶液に懸濁し、ゼリー状に固化後乾燥)、WO95/20380(薬物及び成形性の低い糖類を成形性の高い糖類で造粒後、造粒物を圧縮成型)

5 また、懸濁剤としては、第十二改正日本薬局方解説書、A-110～A-115に記載されたシロップ剤(ドライシロップを含む)などを挙げることができ、この記載に準じて製造される。

なお、コーティングされた薬物含有球形微粒子はカプセル剤、錠剤等の慣用の製剤の製造に用いることもできる。

10 図面の簡単な説明

図1はコーティング率を変化させた場合の薬物の溶出試験結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

15 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。但し、本発明はこれらによって限定的に解釈されるべきでない。

実施例1

20 微粉碎機サンプルミル(不二パウダル株式会社製)で粉碎した塩酸ジルチアゼム80部(平均粒子径:約25 μ m)、微結晶セルロース19部[平均粒子径:約25 μ m、商品名:アビセル PH-M25(旭化成株式会社製)]を、遠心造粒機の直径が20cmのニューグラマシン NC-200(セイシン企業株式会社製)に仕込み、よく混合した。これを、30℃、700回転/分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース[商品名:HPC-SL(日本曹達株式会社製)]1部をエタノール79部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、25分間造粒した。造粒後、乾燥棚で45℃、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

25 収率[微粒子製剤÷(塩酸ジルチアゼム+微結晶セルロース+ヒドロキシプロピルセルロース)×100]:95%

実施例2

微粉碎機サンプルミル(不二パウダル株式会社製)で粉碎したテオフィリン60部(平均粒子径:約30 μ m)、マンニトール24部、微結晶セルロース14

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

13

部〔平均粒子径：約 $25\mu\text{m}$ 、商品名：アビセル PH-M25（旭化成株式会社製）〕を、遠心造粒機の直径が 20cm のニューグラマシン NC-200（セイシン企業株式会社製）に仕込み、よく混合した。これを、 35°C 、 550 回転／分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース〔商品名：HPC-SL（日本曹達株式会社製）〕2部をエタノール68部及び水30部の混液に溶解した溶液を添加し、54分間造粒した。造粒後、乾燥棚で 45°C 、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率〔微粒子製剤÷（テオフィリン+微結晶セルロース+マンニトール+ヒドロキシプロピルセルロース） $\times 100$ 〕：97%

実施例3

微粉碎機サンプルミル（不二パウダル株式会社製）で粉碎した塩酸ジルチアゼム90部（平均粒子径：約 $25\mu\text{m}$ ）、トウモロコシデンプン18部（平均粒子径：約 $10\mu\text{m}$ ）を、遠心造粒機の直径が 20cm のアグロマスタLAB02（ホソカワミクロン企業株式会社製）に仕込み、よく混合した。これを、 23°C 、 350 回転／分で攪拌を続けながら、ヒドロキシプロピルセルロース〔商品名：HPC-SL（日本曹達株式会社製）〕2部をエタノール78部及び水20部の混液に溶解した溶液を添加し、28分間造粒した。造粒後、乾燥棚で 45°C 、3時間乾燥し、真球性の微粒子製剤を得た。

収率〔微粒子製剤÷（塩酸ジルチアゼム+トウモロコシデンプン+ヒドロキシプロピルセルロース） $\times 100$ 〕：97%

上記実施例1～3で製造した微粒子製剤につき、篩振盪機を用いて、各製剤の粒度分布及び平均粒子径を測定し、それらの結果を第1表及び第2表に示した。

表1

	40 μm 以下	40—200 μm 以下	200 μm 以上
実施例1	1.7% (w/w)	97.2%	1.1%
実施例2	3.4%	94.8%	1.8%
実施例3	6.8%	87.6%	5.6%

第1表の粒度分布の測定は、造粒物10gをサンプリングし、孔径 $40\mu\text{m}$ 及び $200\mu\text{m}$ の篩を用いて3分間振盪し、篩い分けられた造粒物の重量をそれぞれ

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

14

れ測定し、重量%を算出した。

粒度分布の測定結果から明らかなように、本発明方法に従って製造した微粒子製剤は、平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 前後であり、その85%以上が $40\sim200\mu\text{m}$ の範囲に入る。また、走査型電子顕微鏡観察による造粒物の形状はいずれも球状であった。

表 2

実施例 1	$79\mu\text{m}$
実施例 2	$119\mu\text{m}$
実施例 3	$108\mu\text{m}$

第 2 表の平均粒子径の測定は、孔径の異なる篩（孔径： $350, 250, 177, 149, 125, 105, 74, 40, 0\mu\text{m}$ ）を重ねた上から、サンプリングした造粒物 10g を加え、3 分間振盪後、各篩の上に残った造粒物の重量を測定した。各篩の上に残った造粒物は、その篩の孔径と直上の篩の孔径との中間値の直径を有するものであるとし、これに重量をかけて加重平均を取った。

実施例 4

実施例 1 で得られた薬物含有球形微粒子を孔径 $150\mu\text{m}$ の篩を用いて、振盪し、篩を通過した薬物含有球形微粒子のみを取得した。収率： 96.6%

実施例 5

ワースター式流動層コーティング装置 (GPCG-1 型、Glatt 社製) を用いて、実施例 4 で得られた薬物含有球形微粒子 100g に、ステアリン酸（花王株式会社製）（ 2.5% ）、エチルセルロース#10（日新化成株式会社製）（ 2.5% ）及びエタノール（ 95% ）からなる溶液を噴霧コーティングし、品温が 40°C となるまで乾燥して、コーティング微粒子を製造した。

この方法により、コーティング率 [(コーティング微粒子重量 - 薬物含有球形微粒子) \div コーティング微粒子重量 $\times 100$] が 20% 、 30% 、 40% 、 50% 及び 60% のコーティング粒子を得た。

実験例 1

実施例 5 で得られた各コーティング率のコーティング微粒子について、それぞれ、第十三改正薬局方（日局）の溶出試験を行い [試験液：日局第 2 液（ $\text{pH}6$ ）

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

15

8) 900 ml、温度：37℃、パドル回転数：100 rpm]、試験液中に溶出された塩酸ジルチアゼムの量を高速液体クロマトグラフィー法によって経時的に測定し、その結果から溶出率（薬物含有球形微粒子に含まれる塩酸ジルチアゼムの量：100%）を算出した。その結果を図1に示した。

5 産業上の利用の可能性

本発明の方法によれば、薬物含有率が高く、かつ、平均粒子径が200 μm以下の球形微粒子を簡便な方法で高収率に製造することができる。

また、本願発明方法で得られる薬物含有球形微粒子は真球度が高く、かつ、表面が滑らかであると共に、粒度分布が狭いため、これに各種コーティングを施した場合、コーティングの均一性が損なわれず、過剰のコーティング剤も不要であると共に、コーティング時間も短縮できる。

更には、本願発明方法で得られる薬物含有球形微粒子を用いることにより、易服用性であると共に、服用時に口腔内での不快感が改善された放出制御型製剤を製造することができる。

15

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

16

請 求 の 範 囲

1. 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末及び薬物粉末を含む混合物に、結合剤の溶液を添加し、高速転動造粒することを特徴とする該薬物を含有する平均粒子径 $200\text{ }\mu\text{m}$ 以下の球形微粒子の製法。
- 5 2. 造粒に用いる固形成分の 90 重量%以上の収率で球形微粒子を製造する請求項 1 に記載の球形微粒子の製法。
3. 球形微粒子中の薬物含有率が $40\sim90$ 重量%である請求項 1 に記載の球形微粒子の製法。
4. 高速転動造粒を攪拌羽根を有する転動造粒機を用いて行う請求項 1 に記載
10 の球形微粒子の製法。
5. 高速転動造粒を攪拌羽根の回転線速度 $200\sim2000\text{ m/分}$ で、 $0.1\sim5$ 時間行う請求項 4 に記載の球形微粒子の製法。
6. 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末の平均長径が $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、
薬物粉末の平均長径が $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、球形微粒子の平均粒子径が $60\sim2$
15 $00\text{ }\mu\text{m}$ である請求項 1 に記載の球形微粒子の製法。
7. 溶媒を保持する性質を有する賦形剤粉末の平均長径が $1\sim30\text{ }\mu\text{m}$ 、薬物
粉末の平均長径が $20\sim40\text{ }\mu\text{m}$ 、球形微粒子の平均粒子径が $60\sim150\text{ }\mu\text{m}$
である請求項 1 に記載の球形微粒子の製法。
8. 球形微粒子の平均アスペクト比（長径／短径）が $1\sim1.5$ である請求項
20 $1\sim7$ のいずれかに記載の球形微粒子の製法。
9. 粒子径 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下の球形微粒子が 10 重量%以下、粒子径 $200\text{ }\mu\text{m}$ 以上の球形微粒子が 10 重量%以下である請求項 1 に記載の球形微粒子の製法。
10. 溶媒を保持する性質を有する賦形剤が保水性賦形剤であり、
結合剤の溶液が結合剤の含水溶液である請求項 $1\sim8$ のいずれかに記載の球形微
25 粒子の製法。
11. 保水性賦形剤の保水率が $5\sim30$ 重量%である請求項 10 に記載の球形
微粒子の製法。
12. 薬物がその水に対する 25°C における溶解度が 1 g/L 以上である請求
項 10 又は 11 に記載の球形微粒子の製法。

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

17

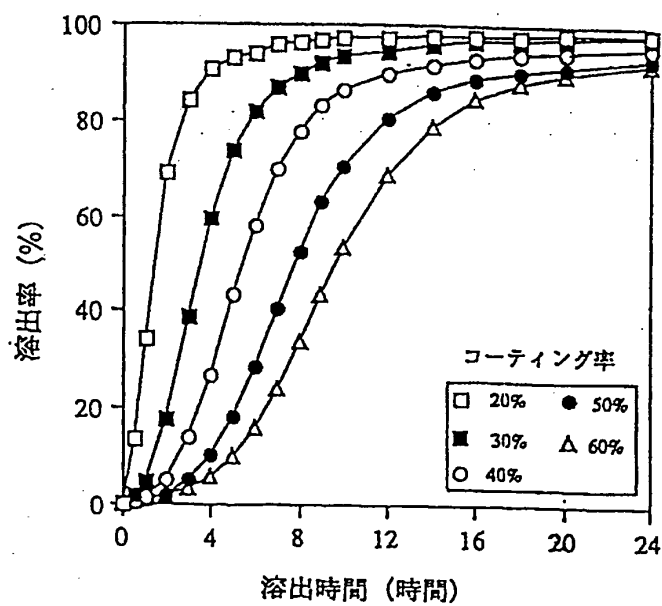
13. 保水性賦形剤がセルロース類及びデンプン類から選ばれたものであり、結合剤がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類、ポリビニルピロリドン、デキストリン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アラビアゴム、ゼラチン及び寒天から選ばれたものであり、そして結合剤の溶液が結合剤の水溶液及び結合剤の含水エタノール溶液から選ばれたものである請求項10～12のいずれかに記載の球形微粒子の製法。
14. 請求項1～13のいずれかに記載の方法で製造した薬物を含有する球形微粒子を、コーティングすることを特徴とするコーティングされた球形微粒子の製法。
15. 請求項14に記載の方法で製造したコーティングされた球形微粒子を用いて、散剤、懸濁剤又は口腔内速崩壊性錠を製造する方法。
16. 請求項1～13のいずれかに記載の方法で製造しうる、薬物を含有する平均粒子径が60～200 μm である球形微粒子。

WO 00/24379

PCT/JP99/05833

1/1

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/10, A61K9/20, A61J3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/10, A61K9/20, A61J3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 616841, A1 (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO K.K.), 28 September, 1994 (28.09.94) & WO, 94/08709, A1 & US, 5547683, A	1-16
X	JP, 06-056700, A (Pfizer Pharmaceuticals Inc.), 01 March, 1994 (01.03.94) (Family: none)	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 1999 (14.12.99)Date of mailing of the international search report
28 December, 1999 (28.12.99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 99/05833	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/10, A61K9/20, A61J3/06			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/10, A61K9/20, A61J3/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	EP, 616841, A1 (KANEGAFUCHI CHEMICAL IND) 28.9月.1994 (28.09.94) & WO, 94/08709, A1 & US, 5547683, A	1-16	
X	JP, 06-056700, A (ファイザー製薬株式会社) 1.3月.1994 (01.03.94) (ファミリーなし)	1-16	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 14.12.99		国際調査報告の発送日 28.12.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	
		4 P	2939
		電話番号 03-3581-1101 内線 3490	